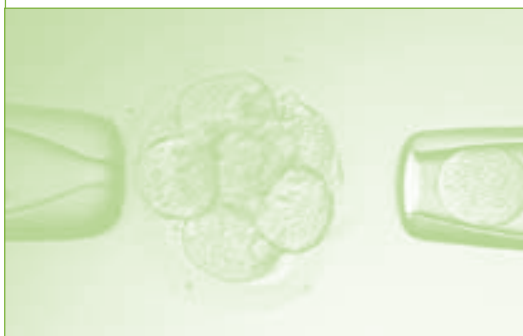


DIALOGUE

Désir d'enfants,
maladies héréditaires
et tests génétiques

La photographie prise au microscope optique montre un embryon humain au troisième jour de son développement. A l'œil nu, les embryons conçus en laboratoire sont tout au plus perçus comme des points minuscules. Pour un **diagnostic préimplantaire**, on prélève chez l'embryon une cellule à l'aide d'une pipette d'aspiration. Le matériel génétique de la cellule est ensuite analysé.

(Photo: Lev Levkov)



Lorsque l'on interroge des jeunes gens sur leur vision de l'avenir, beaucoup disent souhaiter un ou une partenaire et des enfants. Pour la plupart des couples qui désirent une descendance, il s'ensuit une grossesse et la femme met au monde un enfant en bonne santé. Mais on oublie souvent que les choses ne se passent pas toujours sans problème. Environ un couple sur dix souffre en effet de troubles de la fertilité et reste malgré lui sans enfant. Dans d'autres cas, le désir d'enfant est assombri par la menace d'une transmission de maladies héréditaires dans la famille.

Grâce aux tests génétiques, il est possible de vérifier si les parents sont porteurs d'une maladie héréditaire qu'ils pourraient transmettre à leur enfant. Si tel est le cas, le diagnostic prénatal permet d'analyser dans le corps de la mère le patrimoine génétique de l'enfant à naître. Si l'enfant est atteint de cette maladie génétique, les parents sont placés devant la difficile décision soit de recourir à l'avortement, soit de se préparer à vivre avec un enfant malade. Le diagnostic préimplantaire (DPI) permet d'établir, avant même le début d'une grossesse, si l'embryon présente une prédisposition à une maladie héréditaire ou est porteur d'un chromosome anormal dans ses cellules. Condition préalable à un DPI: la conception d'un embryon en laboratoire. Cette analyse offre l'avantage que l'on peut éviter de transférer chez une femme un embryon porteur d'une grave anomalie génétique au lieu de devoir éventuellement interrompre plus tard la grossesse. Pourtant, contrairement à ce qui se passe dans plusieurs pays européens, le DPI n'est actuellement pas autorisé en Suisse, même pour les familles présentant des maladies héréditaires graves, comme la dystrophie musculaire, dont l'évolution est mortelle.

Dans notre pays, environ un enfant sur 70 naît par fécondation artificielle. Du fait des réglementations très strictes, le taux de réussite de la FIV est

inférieur chez nous à celui que connaissent d'autres pays: environ trois femmes sur cinq qui recourent à la procréation médicalement assistée deviennent enceintes. Malgré des traitements répétés et souvent éprouvants, de nombreux couples sont déçus dans leur espoir d'avoir leur propre enfant. La loi sur la procréation médicalement assistée interdit la sélection de l'embryon qui possède les meilleures chances de développement. Même les embryons qui n'ont pratiquement aucune chance de connaître un développement normal doivent être implantés. Afin d'augmenter les chances de réussite d'une grossesse, la loi autorise à transplanter deux à trois embryons. Chez une femme sur cinq, il s'ensuit une grossesse multiple. Et celle-ci est souvent liée à de graves complications de santé pour la mère et les enfants.

Jusqu'à présent, on ne s'est pas hasardé sur le terrain éthiquement risqué de la sélection des embryons. Avec pour conséquence que les médecins ne peuvent pas proposer le traitement optimal aux couples concernés. A la demande du Parlement, l'Office fédéral de la santé publique travaille actuellement à un projet de loi qui autorise le DPI dans un cadre très strict pour les maladies génétiques graves. En 2005 déjà, la majorité de la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine s'est prononcée pour une autorisation du DPI. Pour des raisons de pondération éthique, le DPI ne doit pas être réservé uniquement aux maladies héréditaires, mais doit aussi pouvoir être accessible aux couples stériles qui recourent à une FIV. Dans l'intérêt des couples concernés, il est temps que nous prenions position dans ce débat.

Kurt Bodenmüller
Directeur de la Fondation Gen Suisse

En cas de maladie héréditaire, on recourt à des **tests génétiques à usage médical** afin de répondre à trois types de questions: d'abord, on peut établir les fondements génétiques d'une maladie pré-existante; ensuite, un test génétique renseigne sur le fait qu'une personne en bonne santé peut ou non transmettre une maladie héréditaire; enfin, l'analyse des gènes permet de conclure si quelqu'un développera ultérieurement une maladie héréditaire. Les tests génétiques peuvent être réalisés tant chez l'adulte et chez l'enfant que chez l'embryon avant ou une fois engagée une grossesse.

«Je considère qu'il est plus responsable de réaliser un DPI que d'interrompre une grossesse.»



Professeuse Sabina Gallati
Responsable du
Département de génétique
humaine à la Clinique
pédiatrique universitaire
de Berne, présidente de
la Commission d'experts
pour l'analyse génétique
humaine

Madame Gallati, arrive-t-il souvent que le désir d'enfant d'un couple soit assombri par la menace de la transmission héréditaire d'une maladie?

De manière générale, tout couple court un risque d'environ trois pour cent de voir son enfant venir au monde avec un handicap. Lorsqu'une maladie héréditaire survient dans une famille, la probabilité peut être beaucoup plus élevée. En cas de maladie autosomique récessive, les deux parents doivent être porteurs d'une copie modifiée du gène pour qu'un enfant puisse être touché par la maladie. La probabilité qu'un enfant naisse avec la maladie est alors de 25%. En cas de maladie héréditaire dominante, l'un des deux parents doit lui-même être malade. Dans ce cas, les enfants encourent également un risque de 50% d'être atteint de la maladie. Mais les parents qui sont conscients d'être exposés à un risque accru ne viennent pas tous à la consultation génétique. Ici, à Berne, nous recevons entre 150 et 200 couples par an, la tendance étant à la hausse.

Comment les couples savent-ils qu'ils courent le risque de transmettre une maladie grave?

Il existe deux raisons principales: un couple a déjà un enfant qui en est atteint. Ce type de famille veut savoir quelle est l'ampleur du risque de répétition pour un second enfant. Ou bien l'un des deux partenaires a connaissance d'une maladie héréditaire dans sa famille. Qu'il en soit lui-même atteint, ou qu'il s'agisse d'un frère, d'une sœur ou de tout autre membre de sa parenté. Ensuite, il existe aussi des couples qui sont proches parents l'un de l'autre. On sait aujourd'hui que cela constitue un risque accru de survenue de certaines maladies héréditaires chez l'enfant. Et il y a aussi les couples qui attendent déjà un enfant et qui nous sont adressés pour analyse après que l'on a trouvé à l'échographie ou lors du diagnostic prénatal des indices laissant soupçonner une maladie héréditaire.

Comment procédez-vous lorsqu'un couple porteur d'une maladie héréditaire vient vous voir?

Le plus important, c'est de procéder à une anamnèse familiale précise et d'établir un arbre généalogique remontant aussi loin que possible. On se rend ainsi compte si la maladie a déjà été transmise depuis plusieurs générations ou si elle apparaît pour la première fois chez une personne atteinte, sous la forme d'une mutation nouvelle. Si tel est le cas – par exemple, chez le frère ou la sœur de l'un des deux partenaires –, il n'existe pas de risque accru de développer la maladie pour tous les enfants du couple.

Lorsque nous savons que les parents peuvent transmettre une maladie, nous informons le couple de toutes les possibilités génétiques de détection et de leurs conséquences. C'est une tâche essentielle de la consultation génétique d'informer sans réserve, mais de manière non directive, les personnes qui consultent: autrement dit, sans influencer le couple dans sa prise de décision. Les intéressés doivent librement arriver à la décision qui leur convient personnellement et qui leur est

supportable. C'est ce que prescrit aussi la nouvelle loi sur l'analyse génétique humaine. Lorsqu'un couple décide de faire tester sa situation génétique, nous convenons d'un rendez-vous en cas de résultat positif afin d'envisager les étapes ultérieures. Aujourd'hui, les parents encourant un risque accru de transmettre une maladie grave n'ont en Suisse que trois possibilités: accepter la naissance d'un enfant gravement malade, interrompre la grossesse ou renoncer totalement à donner naissance à des enfants.

Les couples ont-ils une conception différente de ce qu'est une maladie grave ou inacceptable?

Oui, tout à fait! L'éventail est énorme: depuis les parents qui acceptent une maladie incurable ou un handicap – à évolution souvent mortelle ou nécessitant les soins les plus intensifs – jusqu'aux couples qui souhaiteraient que nous leur apportions la garantie d'un enfant sain à tous égards. Je rencontre souvent des couples qui ont été lourdement frappés par le destin, qui ont par exemple déjà perdu un, voire deux enfants victimes d'une maladie héréditaire. On peut alors très bien comprendre qu'ils expriment le désir d'avoir un enfant qui ne soit pas atteint de cette maladie.

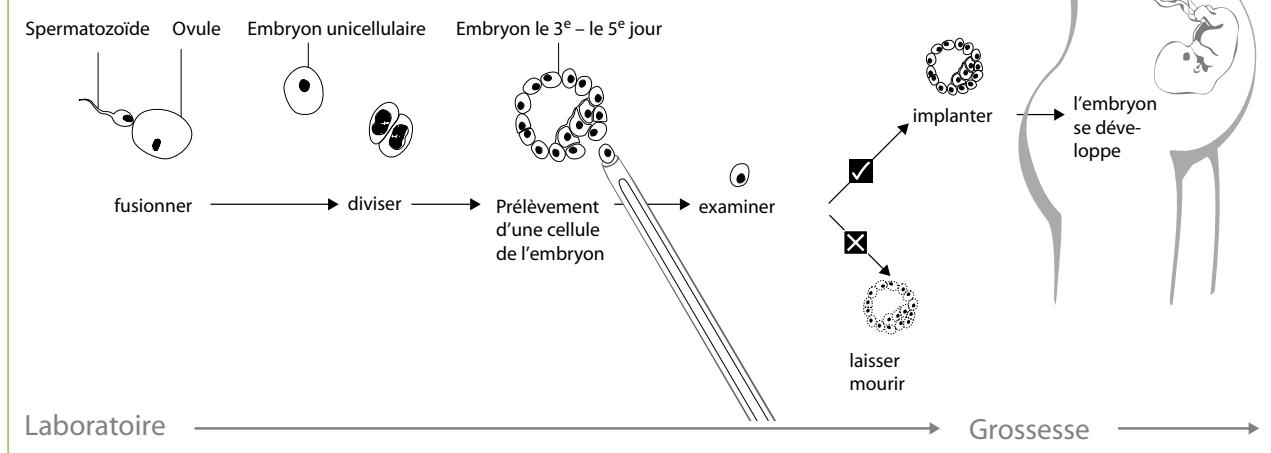
Qu'est-ce qui s'avère déterminant pour la décision des parents?

La question de savoir si – connaissant le risque encouru – les parents souhaitent un diagnostic prénatal et – en cas de résultat positif – réclament une interruption de grossesse dépend fortement de leur expérience et de leur histoire personnelle. Prenons l'exemple de la dystrophie musculaire de Duchenne: au fil des années, les sujets atteints sont durement frappés par une atrophie progressive des muscles et meurent précocement. Les couples qui ont un enfant chez qui le diagnostic a été posé au cours de la deuxième ou troisième année de vie et qui désirent un second enfant ne veulent souvent pas de diagnostic prénatal. Pour eux, il serait hors de question de penser à un avortement. Ils ressentent la qualité de vie de leur enfant comme bonne et ne parviennent pas à se représenter suffisamment la lourde évolution de la maladie. Les sœurs de patients atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne, en revanche, souhaitent presque toutes un test génétique prénatal et – en cas de résultat positif – une interruption de grossesse. Elles disent ceci: «je ne veux pas vivre cela encore une fois, mon frère décédé a trop souffert.»

La population sait peu de choses des maladies héréditaires. Que faudrait-il prendre en compte?

Ce qui est important, c'est que les personnes non concernées ne portent pas de jugement sur les décisions que prennent les couples. Les gens extérieurs au problème ne peuvent tout simplement pas juger ces situations. Ces couples sont en effet souvent dans une situation perdant-perdant: ou bien ils décident de donner naissance à un enfant malade ou bien ils choisissent d'interrompre la grossesse.

Déroulement d'un diagnostic préimplantatoire (DPI)



Pour apporter ici de l'aide, il est envisagé d'autoriser le diagnostic préimplantatoire (DPI). Qu'est-ce que le DPI?

Le DPI est une analyse génétique en laboratoire de l'embryon âgé de quelques jours. Cette analyse ne peut être réalisée que si l'embryon a été conçu par fécondation in vitro, autrement dit en laboratoire. Au stade de huit cellules, on prélève une ou deux cellules chez l'embryon dans le cadre d'une biopsie, afin d'analyser si la mutation génétique a été transmise. Seuls les embryons exempts de la mutation recherchée sont ensuite transférés dans l'utérus de la femme.

Quels avantages le DPI présente-t-il?

Un aspect est déterminant : à savoir qu'une grossesse ne doit dès lors être interrompue. Grâce au DPI, on peut vérifier avant même le début de la grossesse si un embryon est ou non touché par la maladie. La femme ne doit donc pas s'engager dans une grossesse avec un embryon porteur d'une anomalie chromosomique ou génétique. Les adversaires du DPI arguent du fait que, dans ce cas, on prend plus à la légère la décision de ne pas implanter un embryon – et donc de le détruire – qu'avec une interruption de grossesse. Or, pour identifier une anomalie génétique héréditaire dans le cadre d'un DPI, un couple qui est généralement fertile doit s'engager dans une fécondation artificielle, avec toutes les contraintes et tous les risques que cela comporte. Ce n'est certainement pas si simple. Pour moi, d'un point de vue éthique, je considère qu'il est plus responsable d'éviter – grâce au DPI – d'aller jusqu'à la grossesse que d'interrompre une grossesse déjà existante.

A qui recommanderiez-vous de recourir au DPI, dans la mesure où il serait autorisé chez nous?

Pour moi, le DPI serait clairement indiqué pour les couples porteurs de maladies héréditaires graves, aujourd'hui encore incurables. La notion de «grave» n'est pas aisée à définir. Nous ne devons en aucun cas dresser une liste des maladies «graves». Cela serait discriminatoire pour les personnes concernées. C'est le couple qui doit personnellement peser sa décision en concerta-

tion avec le médecin et dans le cadre de la consultation génétique. Le DPI devrait en outre être autorisé pour les couples qui souhaitent une fécondation artificielle en laboratoire parce qu'ils ont des problèmes de fertilité. En l'occurrence, il s'agirait avant tout de l'analyse chromosomique. Le DPI permettrait d'établir avec certitude que la femme ne va pas se voir implanter un embryon porteur d'un nombre anormal de chromosomes, par exemple une trisomie ou une monosomie. Cela entraîne très souvent un avortement spontané et met en danger la réalisation du désir d'enfant. Grâce au DPI, on pourrait épargner à la femme les contraintes stressantes d'une fécondation artificielle à répétition.

On travaille actuellement à l'élaboration d'une réglementation législative portant sur l'autorisation du DPI. A quoi faut-il veiller?

Si nous autorisons le DPI en Suisse, nous devons le faire en fixant un cadre clairement restrictif. Il faut prendre au sérieux les craintes des adversaires du projet, qui redoutent que cela ne débouche sur des abus. Au total, il faut définir les mêmes limites que pour le diagnostic prénatal qui est légalement autorisé. Cela signifie qu'il est interdit de sélectionner des enfants selon des critères qui ne sont pas en relation avec une maladie. Autrement dit, par exemple, sur la base du sexe, de la couleur des yeux ou de la longueur du nez.

Croyez-vous qu'il soit possible d'éviter les détournements du DPI par des lois adaptées?

Nous parviendrons très certainement, sur le plan législatif, à trouver une bonne réglementation qui empêche les abus. Nous le constatons aujourd'hui avec la loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH). Nous sommes le premier pays à posséder une loi sous cette forme et imposant une réglementation aussi sévère. Il a été institué une commission d'experts qui conseille les organes compétents : le Conseil fédéral, l'Office fédéral ainsi que l'autorité cantonale. Il serait également possible de mettre en place pour le DPI un système de contrôle efficace analogue à celui existant pour la LAGH.

Le diagnostic préimplantatoire

Chaque cellule du corps humain contient le même matériel génétique. Il est par conséquent possible, à partir de l'analyse des gènes d'une seule et unique cellule, d'en déduire l'organisme entier. Dans le diagnostic préimplantatoire, on prélève une ou deux cellules chez un embryon âgé de quelques jours. L'embryon compense ensuite cette perte cellulaire. L'analyse du matériel génétique montre si l'embryon est porteur de la mutation génétique. Si tel est le cas, on laisse mourir l'embryon. Si l'anomalie chromosomique ou génétique n'est pas mise en évidence, on procède au transfert de l'embryon dans l'utérus.

«Le DPI est aujourd'hui un élément important de la procréation médicalement assistée.»

Monsieur Fehr, combien de couples restent-ils malgré eux sans enfant?

Environ un couple sur dix reste malgré lui sans enfant. Une stérilité non désirée est définie comme une année sans contraception dans le but de devenir enceinte. Etant donné que, ces dernières années, l'âge des femmes désirant un enfant a augmenté, la fertilité a baissé. Une femme de 30 ans présente un taux de grossesse de 20% par cycle menstruel; autrement dit, une ovulation sur cinq aboutirait à une grossesse. Chez une femme de 40 ans, le taux par cycle n'est plus que de 5%. Du fait de ce désir d'enfant tardif, il y a aujourd'hui davantage de couples qu'autrefois restant malgré eux sans enfant.

Comment pouvez-vous venir en aide à ces couples en tant que spécialiste de la reproduction médicalement assistée?

Nous commençons par évoquer les antécédents médicaux. Nous nous accordons beaucoup de temps pour ces entretiens. Puis viennent les examens: Les spermatozoïdes sont-ils de bonne qualité? Les trompes de la femme sont-elles intactes? Il est essentiel de toujours examiner les deux partenaires. J'explique ensuite au couple quelles sont les possibilités de traitement et les coûts. Troisièmement – et cela est très important –, nous définissons la démarche dans le cadre d'un concept thérapeutique. Dans la fécondation in vitro (FIV), l'ovule et le sperme sont réunis en laboratoire. A l'aide d'hormones, on déclenche auparavant chez la femme la maturation de plusieurs ovules, que l'on prélève en pratiquant une petite intervention. On obtient en laboratoire des ovules fécondés, dont on laisse trois au maximum se développer jusqu'au stade de l'embryon et que l'on transfère dans l'utérus de la mère. Les autres ovules fécondés sont congelés.

Quels sont les risques d'une FIV?

Le risque potentiel réside dans l'hyperstimulation ovarienne après un traitement hormonal. Il s'agit d'un dérèglement du système hormonal qui touche une femme traitée sur cent. L'évocation de tous les risques fait toujours partie de l'information du couple. Autre élément important: se préparer à la situation si, en dépit de la fécondation artificielle, aucune grossesse ne s'installe. C'est un très grand stress psychique pour le couple.

Quelles sont les chances de réussite de la fécondation artificielle?

Chez l'être humain – même en cas de conception naturelle –, seul un embryon sur cinq s'implante dans la muqueuse utérine. Les chances d'une FIV sont donc au maximum égales à ce que la nature nous impose. Lorsque nous transférons en moyenne deux embryons, nous obtenons un taux moyen de grossesse de 30%-35% par traitement FIV. Ce qui signifie qu'environ une femme traitée sur trois devient enceinte. En revanche, si aucune grossesse ne survient après trois tentatives sans problèmes supplémentaires majeurs, le taux de réussite baisse lors des traitements suivants.

Comment peut-on améliorer le traitement?

L'amélioration passe par le choix du meilleur embryon: celui qui a les meilleures chances de développement. Il s'agit là d'un débat difficile sur le plan éthique, parce que l'on sélectionne des embryons. Mais la nature le fait aussi. Etant donné que seul un embryon sur cinq s'implante, il serait souhaitable de sélectionner précisément celui-ci en laboratoire. Mais cela est interdit en Suisse. Nous devons décider au stade de l'ovule fécondé quels sont les deux ou trois embryons qui doivent se développer. Pourtant les ovules fécondés ont presque tous le même aspect. En revanche, au bout de deux jours, un œil aguerri discerne de grandes différences au microscope dans le nombre des cellules et leur forme. Nul besoin pour cela de pratiquer des tests génétiques. Au bout de trois jours, avec la méthode de la culture d'embryon prolongée, je pourrais ne transférer chez la femme qu'un seul et unique embryon, mais un embryon bien développé. Cela améliorerait le taux de réussite et empêcherait les grossesses multiples qui, d'un point de vue médical, constituent un grand risque pour la mère et les enfants. Aujourd'hui, nous faisons souvent des traitements insensés et transférons des embryons ayant manifestement de mauvaises chances de développement – tout cela parce que la loi nous l'impose.

Des tentatives sont en cours pour obtenir l'auto-risation du diagnostic préimplantatoire (DPI). Faudrait-il, selon vous, se féliciter du DPI?

Absolument. Le DPI est aujourd'hui un élément important de la procréation médicalement assistée. Chez les couples génétiquement prédisposés, l'analyse génétique de l'embryon est la démarche qui convient. Mais l'hypothèse selon laquelle le DPI permettrait d'améliorer le taux de réussite de la fécondation artificielle en général ne s'est pas confirmée dans les études. Pour les patientes qui sont stériles et qui n'ont pas de cas de maladies héréditaires dans leur famille, le DPI n'est pas judicieux d'un point de vue médical. Car, au niveau des gènes, on doit exactement savoir ce que l'on recherche. Et il serait trop complexe et trop coûteux de contrôler en routine tous les chromosomes de l'embryon à la recherche d'anomalies.

A quels aménagements de la législation serait-il souhaitable de procéder?

Premièrement, une autorisation du DPI pour un éventail d'anomalies génétiques qui ne soit pas trop étroit. Deuxièmement, la possibilité de congeler, non seulement des ovules fécondés, mais également des embryons. Sinon, un DPI n'a pas de sens. Troisièmement, la prolongation de la culture de l'embryon améliore l'efficacité du traitement FIV, et l'on évite ainsi les grossesses multiples. Il s'agit de pouvoir proposer aux couples le meilleur traitement et de maintenir à un niveau aussi réduit que possible les risques pour la santé de la mère et de l'enfant.



Dr Peter Fehr
Spécialiste FMH en
gynécologie et médecine
de la reproduction,
Schaffhouse

Adresse de contact:

Fondation
GEN SUISSE
Case postale
3000 Berne 14
Tél.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
E-mail: info@gensuisse.ch
Internet: www.gensuisse.ch